

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/18376 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 413/12,
498/04, A61K 31/5375, A61P 35/00

Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE). SOLCA, Flavio
[CH/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09536

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AB, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmelde datum:

18. August 2001 (18.08.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:
100 42 062.1 26. August 2000 (26.08.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberg
(DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE]; Schloss 3, 88447
Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Mühlstrasse
23, 55270 Schwabenheim (DE). BLECH, Stefan [DE/DE];

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE, AND METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

A1

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), in which R_a to R_c, A to E, and X are defined as referred to in Claim No. 1, to their tautomers, their stereoisomers, and to their salts, particularly their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, which have valuable pharmacological properties, in particular, an inhibitive effect on the signal transduction imparted by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said bicyclic heterocycles for treating diseases, especially tumor diseases, disorders of the lung and of the respiratory tract, and to the production thereof.

WO 02/18376 A1

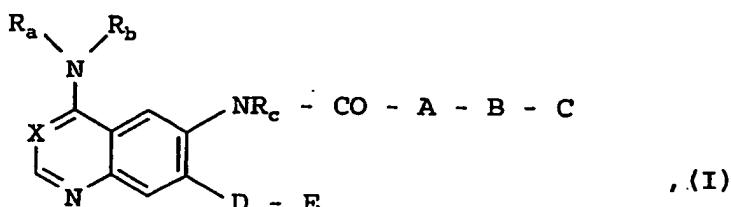
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R_a bis R_c, A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

- 1 -

- Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



10

15 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

20 In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

25 R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R₁ bis R₃ substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom.

30

eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Cyan-, Vinyl- oder Ethinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe.

- 2 -

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

5 R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

10 R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

15 R_c ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine durch eine Cyangruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

20 A eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

25 eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

30 B eine Alkylen- oder -CO-alkylen-gruppe, in denen der Alkylen- teil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß,

35 eine -CO-O-alkylen- oder -CO-NR₄-alkylen-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß, in der

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt,

- 3 -

oder eine Carbonylgruppe,

C eine durch den Rest R_s oder durch den Rest R_s und eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

5

R_s eine C₃₋₄-Alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₄-alkyl-, Piperidino-C₁₋₄-alkyl-, Morpholino-C₁₋₄-alkyl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfanyl-

10

C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyan-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidino-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Morpholinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl- oder eine 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C₁₋₄-alkylgruppe darstellt,

15

eine durch zwei Reste R_s substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R_s wie vorstehend erwähnt definiert ist und die 20 beiden Reste R_s gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte -(CH₂)_m-,

25

-CH₂-Y-CH₂- , -CH₂-Y-CH₂-CH₂- , -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 und

30 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C₁₋₄-Alkylimino-Gruppe darstellt,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine -(CH₂)_n- , -CH₂-Y-CH₂- , -CH₂-Y-CH₂CH₂- oder

35

-CH₂CH₂-Y-CH₂-Brücke ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und

- 4 -

n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch
eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 bis 4 C₁₋₂-Al-
kylgruppen substituiert sein kann,

D eine -O-C₁₋₆-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest
E verknüpft ist, oder

10 ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoff-
atom des Restes E verknüpft sein kann, und

E eine durch 2 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in
der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und
15 jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine C₁₋₄-Alkoxy-, oder Di-
(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vor-
stehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen je-
weils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff-
20 oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder
N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,
eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte
4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,
25 eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte
6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Me-
thylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwei-
felatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-
30 iminogruppe ersetzt ist,
eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte
Imidazolylgruppe,
35 eine C₅₋₈-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-
oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, oder

- 5 -

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,
eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder
5 C₁₋₄-Alkoxygruppe substituierte C₁₋₆-Alkoxygruppe,
eine C₃₋₈-Cycloalkoxy- oder C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe,
oder einen Rest R_d, wobei
10 R_d eine C₂₋₆-Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine
C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxygruppe
substituiert ist,
15 eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxygruppe,
in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₄-Alkyl-,
C₁₋₄-Alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperi-
dino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-,
C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₂-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl-,
20 Pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl-, Piperidino-C₁₋₂-alkyl-, Morpholino-
C₁₋₂-alkyl-, Piperazino-C₁₋₂-alkyl- oder 4-(C₁₋₂-Alkyl)-pi-
perazino-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert ist, wobei die vor-
stehend erwähnten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine Me-
thyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können, bedeutet,
25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der
Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Arylteilen
eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R₆ mono- oder
disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder
30 verschieden sein können und
R₆ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₂-Alkyl-,
Trifluormethyl- oder C₁₋₂-Alkoxygruppe darstellt, oder
35 zwei Reste R₆, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome
gebunden sind, zusammen eine C₃₋₈-Alkylen-, Methylendioxy-
oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

- 6 -

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

5 R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

10 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

R_c ein Wasserstoffatom,

15 X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

20 B eine C₁₋₄-Alkylengruppe,

C eine durch den Rest R₅ oder durch den Rest R₅ und eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

25 R₅ eine C₃₋₄-Alkyl-, C₁₋₂-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₂-Alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₄-alkyl-, Piperidino-C₁₋₄-alkyl-, Morpholino-C₁₋₄-alkyl-, 4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyan-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Morphinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl- oder eine 4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-
30 gruppe darstellt,

- 7 -

eine durch zwei Reste R₅ substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R₅ gleich oder verschieden sein können,

- 5 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine -(CH₂)_n-, -CH₂-Y-CH₂-, -CH₂-Y-CH₂-CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, wobei
- 10 m die Zahl 2, 3, 4 oder 5 und
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C₁₋₂-Alkylimino-Gruppe darstellen,
- 15 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine -(CH₂)_n-, -CH₂-Y-CH₂-, -CH₂-Y-CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂-Brücke ersetzt ist, wobei
- 20 Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und
n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,
- 25 oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R₄ darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann,
- 30 D eine -O-C₁₋₄-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, und
E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morholino-, 4-Methyl-piperazino- oder 4-Ethyl-piperazinogruppe oder
- 35 D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,
- 35 eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-,

- 8 -

Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Te-
trahydropyranylmethoxygruppe,

5 eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclo-
propylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder
Cyclohexylmethoxygruppe oder

einen Rest R_d darstellen, wobei

10 R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-eth-
oxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutyl-
methoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

15 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen For-
mel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

20 R_b eine 1-Phenylethyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Chlorphenyl-,
3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

25 X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

30 B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-
methyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Dimethyl-
aminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Diethylaminomethyl-, Di-

35 ethylaminoethyl-, Cyanmethyl- oder Cyanethylgruppe substitu-
iert ist,

- 9 -

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylenegruppe durch eine -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂-NCH₃-CH₂CH₂-, -CH₂-NC₂H₅-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NCH₃-CH₂CH₂- oder

5 -CH₂CH₂-NC₂H₅-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-NCH₃-CH₂-, -CH₂-NC₂H₅-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂-, -CH₂CH₂-NCH₃-CH₂- oder

10 -CH₂CH₂-NC₂H₅-CH₂-Brücke ersetzt ist,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch

15 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

20 eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

25 eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe oder

einen Rest R_d darstellen, wobei

30 R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

35 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 10 -

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

5 R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

10

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl- oder Methoxyethylgruppe substituiert ist, oder

15

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, und

20 D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Cyclopropylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

25 Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxy-methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

35

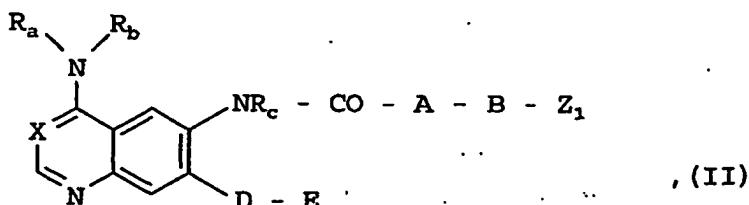
- 11 -

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-[2-(2-methoxyethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielweise nach folgenden Verfahren herstellen:

10 a) Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15 R_a bis R_c, A, B, D, E und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt,

20 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

25 C wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Acetonitril, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran,

30 Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines aktivierenden Mittels zweckmäßigerweise bei

- 12 -

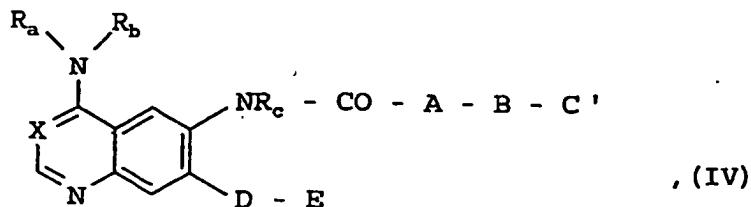
Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder Kaliumcarbonat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Z₁ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines aktivierenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Thionylchlorid oder Phosphortrichlorid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natriumiodid bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

b) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

30



in der

- 13 -

R_a bis R_c, A, B, D, E und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

C' eine durch Cyclisierung in eine Gruppe C überführbare, entsprechend substituierte N-(Carboxymethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-
5 amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-aminogruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder
Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Di-oxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer wasserfreien Säure wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in
15 Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carboxyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff,
20 bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy- oder
25 Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die
30 Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyran-
35 ylgruppe und

- 14 -

als Schutzreste für eine Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Diethoxybenzylgruppe in Betracht.

5

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, 10 in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 15 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 25 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonyl-restes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

35

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls

- 15 -

in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

5

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

10 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, 15 die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 20 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch- chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, 25 in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit 30 einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen 35 Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche,

optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt bei spielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

- 17 -

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-

5 3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in
10 EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P1, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. 15 Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988); Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-20 3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXSN 25 (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

30 Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika 35 und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfundungsgemäßen Verbindungen wurden 1,5 x 10⁴ Zellen pro Ver-

- 18 -

tiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC_{50}), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-abhängigen Proliferation IC_{50} [nM]
1	2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der

Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive

5 Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

10 Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis

15 ulcerosa; und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

20 des Weiteren zur Behandlung von Nasenpolypen sowie von Polypen des Gastrointestinaltraktes unterschiedlicher Genese wie z.B. villöse oder adenomatöse Polypen des Dickdarms, aber auch von Polypen bei familiärer Polyposis coli, bei Darmpolypen im Rahmen des Gardner-Syndroms, bei Polypen im gesamten Magen-Darm-

25 Trakt bei Peutz-Jeghers-Syndrom, bei entzündlichen Pseudopolyphen, bei juvenilen Polypen, bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und

30 deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Nierenerkrankungen, insbesondere bei zystischen Veränderungen wie bei Zystennieren, zur Behandlung von Nierenzysten, die idiopathischer Genese sein können oder im Rahmen von Syndromen auftreten wie z.B. bei der tuberösen Sklerose, bei dem von-

35 Hippel-Lindau-Syndrom, bei der Nephronophthisis und Markschwammniere sowie anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden,

- 20 -

wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis),
inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems,
Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

5 Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthерапие in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden oder entzündungshemmenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

25 Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit

- 21 -

Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

10 Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsprodukte:

15 Beispiel I

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[{(ethoxycarbonyl)-methyl]}-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-but-en-1-yl)aminol-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20 Zu 1.29 g Bromcrotonsäure in 30 ml Methylenchlorid werden 1.34 ml Oxalylchlorid pipettiert, anschließend werden noch 65 µl N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist, und anschließend zur Trockne eingeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Lösung aus 2.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 2.91 ml Disopropylethylamin in 60 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten unter Eisbadkühlung, dann zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1.80 g ((R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 40 Stunden auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Kolbenrückstand wird in 200 ml Essigester gelöst, mit 5%iger Zitronensäure-Lösung und gesättigter Natrium-

- 22 -

chlorid-Lösung gewaschen und auf etwa 100 ml eingeengt. Das Konzentrat wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (100:0 bis 70:30) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung, verunreinigt mit etwas bereits

5 cyclisiertem Produkt, als bräunlichen Schaum.
 Ausbeute: 1.10 g (32 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 614, 616 [M-H]⁻

10 Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[{(4-hydroxytetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]}-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 15 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 640, 642 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 20 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 616, 618 [M+H]⁺

25 Beispiel II

6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 30 36.02 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin werden in einem Gemisch aus 1080 ml Ethanol, 144 ml Eisessig und 360 ml Wasser suspendiert und zum Rückfluß erhitzt, wobei die Substanz in Lösung geht. Nun werden vorsichtig 20.70 g Eisenpulver portionsweise zugegeben. Nach 30 Minuten ist die Umsetzung vollständig und das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) aufgenommen und mit

- 23 -

33%iger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt. Der Eisenschlamm wird über einen Schnelllauffilter abgesaugt und mit 500 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen. Das braune Filtrat wird über eine Kieselgelpackung filtriert, mit insgesamt 5 2000 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen und eingengt. Der Kolbenrückstand wird mit 140 ml Diethylether aufgeschlämmt, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 29.70 g (89 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 208°C

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 359, 361 [M+H]⁺

Beispiel III

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin

29.36 g Cyclopropylmethanol werden in 310 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und im Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Dann werden portionsweise 41.58 g Kalium-tert.butylat zugegeben, wobei die Temperatur unter 15°C bleiben sollte. Anschließend 20 wird das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei 10°C gerührt, dann werden portionsweise 31.19 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin zugegeben, wobei die Temperatur wiederum 15°C nicht überschreiten sollte. Das tiefrote Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde bei 15 °C gerührt. Zur 25 Aufarbeitung wird der Ansatz auf 2.5 l Wasser gegossen und mit 2N Salzsäure neutralisiert. Der entstandene gelbliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C im Trockenschränk getrocknet.

Ausbeute: 36.02 g (100 % der Theorie),
30 Schmelzpunkt: 204°C
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

Beispiel IV

35 [(R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino]-essigsäure-ethylester
Die unter Beispiel V erhaltene Rohproduktlösung von [N-Benzyl-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-prop-1-yl)-amino]-essigsäure-ethyl-

- 24 -

ester in Ethanol wird mit weiteren 20 ml absolutem Ethanol versetzt und in Gegenwart von 500 mg Palladium (10%ig auf Aktivkohle) als Katalysator ca. vier Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen
5 ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, wobei ein zähes, farbloses Öl zurückbleibt.
Ausbeute: 1.90 g (88 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure
15 (Die Hydrierung wird in einem Gemisch aus Methanol/Wasser = 10:1 durchgeführt.)
 R_f -Wert: 0.80 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 176 [M-H]⁻
20
(2) ((S)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester
Massenspektrum (EI): m/z = 191 [M]⁺

25 Beispiel V

[N-Benzyl-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino]-essigsäure-ethylester

Ein Gemisch aus 2.20 g N-Benzylamino-essigsäure-ethylester und
30 1.00 g (R)-(-)-2-(Methoxymethyl)-oxiran (Fluka) in 10 ml absolutem Ethanol wird unter Argonatmosphäre über Wochenende stehengelassen. Die erhaltene Rohproduktlösung wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
35 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 282 [M+H]⁺

- 25 -

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) [N-Benzyl-N-(2-hydroxy-4-methoxy-butyl)-amino]-essigsäure
(Die Reaktion wird mit N-Benzylglycin in 1N Natronlauge durch-
5 geführt.)
R_f-Wert: 0.57 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Ace-
tonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 266 [M-H]⁻

10 (2) [N-Benzyl-N-((S)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino]-
essigsäure-ethylester
R_f-Wert: 0.57 (Kieselgél, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 282 [M+H]⁺

15 Beispiel VI

(4-Hydroxy-tetrahydropyran-4-yl)methylamino]-essigsäure-ethyl-
ester

20 5.30 g Glycinethylester-hydrochlorid werden in 10 ml gesättig-
ter Kaliumcarbonat-Lösung gelöst. Dann werden 10 g festes Ka-
liumcarbonat unter Eisbad-Kühlung zugegeben. Die entstandene
Masze wird mehrmals gründlich mit Diethylether extrahiert. Die
vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet
und eingeengt. Der so erhaltene Glycinethylester wird zusammen
25 mit 4.20 g 1,6-Dioxa-spiro[2.5]octan in 20 ml absolutem Etha-
nol gelöst und in einer Roth-Bombe ca. sechs Stunden auf 90°C
erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reak-
tionsgemisch eingeengt. Das gelbliche, ölige Rohprodukt wird ohne
weitere Reinigung weiter umgesetzt.

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 240 [M+Na]⁺

Beispiel VII

(2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure-methylester-hydro-
chlorid

35 Zu einer Suspension aus 5.80 g (2-Hydroxy-4-methoxy-butyl-
amino)-essigsäure in 200 ml Methanol werden unter Eisbad-

- 26 -

Kühlung 11.94 ml Thionylchlorid innerhalb von 20 Minuten getropft. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird die trübe Lösung zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit jeweils 5 100 ml Methanol verrührt, welches dann am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert wird. Das zähe Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 8.70 g,

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺

10

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{(4-[ethoxycarbonyl]methyl)-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-20 2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

25 versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurück-30 bleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 570, 572 [M+H]⁺

35 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 27 -

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

5 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 594, 596 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10 R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 568, 570 [M-H]⁻

Beispiel 2

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 1.61 g Bromcrotonsäure in 50 ml Methylenchlorid werden 1.68 ml Oxalylchlorid pipettiert, anschließend wird noch ein

20 Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist, und anschließend zur Trockne eingeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von

25 fünf Minuten zu einer Lösung aus 2.50 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 12.14 ml Diisopropylethylamin in 75 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde unter Eisbad-Kühlung, dann weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

30 Anschließend wird eine Lösung aus 8.20 g (2-Hydroxy-4-methoxybutylamino)-essigsäure-methylester-hydrochlorid in 15 ml N,N-Dimethylformamid in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 75°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und 35 der Kolbenrückstand zwischen 250 ml Essigester und 200 ml 5%iger Zitronensäure-Lösung verteilt. Die organische Phase

- 28 -

wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über ein Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt. Man erhält das cyclisierte Produkt als
5 beige farbenen Feststoff.

Ausbeute: 825 mg (20 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 582, 584 [M-H]⁻

10 Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbe-kannten Methoden können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxy-15 methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxy-methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chin-20 zolin

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[3-(2-methoxy-ethyl)-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-30 4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-perhydro-cyclopenta[1,4]oxazin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin
35

- 29 -

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(5-oxo-perhydro-2,4-dioxa-7-aza-inden-7-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

5 Beispiel 3

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

10	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
15	Magnesiumstearat	1,5 mg
		230,0 mg

Herstellung:

20 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tabellettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

25

30 Kerngewicht: 230 mg
Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

- 30 -

Beispiel 4

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	100,0 mg
	Milchzucker	80,0 mg
10	Maisstärke	34,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

15 Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugesetzt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

25 Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerb.

Beispiel 5

30 Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150,0 mg
35	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
	Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg

- 31 -

Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

5 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

15 Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 6

<u>Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz</u>		
20	1 Kapsel enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
25	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
		ca. 420,0 mg

Herstellung:

30 Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

35 Kapselfüllung: ca. 320 mg
Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

- 32 -

Beispiel 7Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

5 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
10	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 820 Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

35 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird

- 33 -

auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 9

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

10

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0	mg
0,01N Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

15

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und 20 in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

25

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0	mg
0,01N Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

30

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und 35 in 10 ml Ampullen abgefüllt.

- 34 -

Beispiel 11

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

5 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

10

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln

15 (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 12

20

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

25 Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

30 Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/- Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit

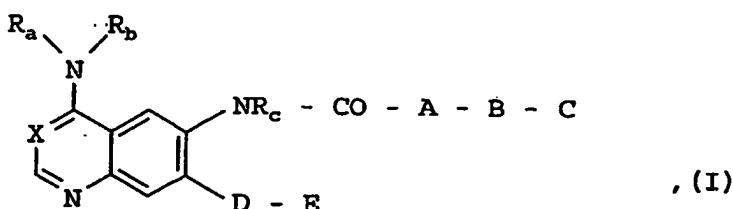
1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird

35 filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

5 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

10 R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

15

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

20 eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Cyan-, Vinyl- oder Ethinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

25 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

R_1 zusammen mit R_2 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$ oder $-CH=N-NH-$ -Gruppe und

30

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine durch eine Cyangruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

5 A eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine Ethinylengruppe oder

10 eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

B eine Alkylen- oder -CO-alkylen-gruppe, in denen der Alkylen-
15 teil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß,

20 eine -CO-O-alkylen- oder -CO-NR₄-alkylen-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß, in der

25 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt,

oder eine Carbonylgruppe,

C eine durch den Rest R₅ oder durch den Rest R₅ und eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

30 R₅ eine C₃₋₄-Alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₄-alkyl-, Piperidino-C₁₋₄-alkyl-, Morpholino-C₁₋₄-alkyl-,
35 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyan-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₄-alkyl-,

- 37 -

Aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Morpholinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, oder eine 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C₁₋₄-alkylgruppe darstellt,

eine durch zwei Reste R_s substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R_s wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R_s gleich oder verschieden sein können,

10 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte -(CH₂)_m-, -CH₂-Y-CH₂-, -CH₂-Y-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂- oder
15 -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C₁₋₄-Alkylimino-Gruppe darstellen,

20 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine -(CH₂)_n-, -CH₂-Y-CH₂-, -CH₂-Y-CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂-Brücke ersetzt ist, wobei

25 Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch

30 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 bis 4 C₁₋₂-Alkylgruppen substituiert sein kann,

D eine -O-C₁₋₆-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, oder

35 ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes E verknüpft sein kann, und

E eine durch 2 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine C₁₋₄-Alkoxy-, oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

15 eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist,

20 eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C₅₋₈-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

30 eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe substituierte C₁₋₆-Alkoxygruppe,

eine C₃₋₈-Cycloalkoxy- oder C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe,

35 oder einen Rest R_d darstellen, wobei

R_4 eine C_{2-6} -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxygruppe substituiert ist,

5 eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-,
10 Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können, bedeutet,
15

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R_6 mono- oder di-
20 substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_6 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-2} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-2} -Alkoxygruppe darstellt, oder
25 zwei Reste R_6 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-4} -Alkylen-, Methylenedioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,
30 deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

35 R_a ein Wasserstoffatom,

- 40 -

R_b eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

5 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

10 R_c ein Wasserstoffatom,

15 X ein Stickstoffatom,

20 A eine 1,2-Vinylengruppe,

25 B eine C₁₋₄-Alkylengruppe,

30 C eine durch den Rest R₅ oder durch den Rest R₅ und eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

35 R₅ eine C₃₋₄-Alkyl-, C₁₋₂-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₂-Alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₄-alkyl-, Piperidino-C₁₋₄-alkyl-, Morpholino-C₁₋₄-alkyl-, 4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyan-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkoxy carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperidinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Morpholinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, oder eine 4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe darstellt,

35 eine durch zwei Reste R₅ substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R₅ gleich oder verschieden sein können,

35 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine -(CH₂)_n-,

- 41 -

-CH₂-Y-CH₂-, -CH₂-Y-CH₂-CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4 oder 5 und
5 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C₁₋₂-Alkylimino-Gruppe darstellt,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung
10 durch eine -(CH₂)_n-, -CH₂-Y-CH₂-, -CH₂-Y-CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂-Brücke ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und
n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,
15 oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch
eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann,
20 D eine -O-C₁₋₄-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, und

E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino- oder 4-Ethyl-piperazinogruppe oder
25

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-,
30 Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyrynlmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder
35 Cyclohexylmethoxygruppe oder

- 42 -

einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 1-Phenylethyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 15 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

20 A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe,

25 C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Dimethyl-aminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Diethylaminomethyl-, Di-ethylaminoethyl-, Cyanmethyl- oder Cyanethylgruppe substituiert ist,

30 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂-NCH₃-CH₂CH₂-, -CH₂-NC₂H₅-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NCH₃-CH₂CH₂- oder
35 -CH₂CH₂-NC₂H₅-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind,

- 43 -

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in
5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung
durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{-NCH}_3\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-NC}_2\text{H}_5\text{-CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-NCH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2-$,
5 $-\text{CH}_2\text{-NC}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NCH}_3\text{-CH}_2-$ oder
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NC}_2\text{H}_5\text{-CH}_2$ -Brücke ersetzt ist,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch
eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl-
10 gruppen substituiert ist, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyl-
15 oxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder
Tetrahydrofuranylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-,
Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe oder

20 einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-
ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclo-
25 butylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß
30 Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

35

R_c ein Wasserstoffatom,

- 44 -

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

5 B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl- oder Methoxyethylgruppe substituiert ist, oder

10 eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasser-stoffatome einer Methylengruppe durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Brücke ersetzt sind, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Cyc-
15 lopropylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß An-
20 spruch 1:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxy-methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclo-

25 propylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclo-

propylmethoxy-chinazolin und

30 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclo-

propylmethoxy-chinazolin,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

35

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach min-destens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder or-

- 45 -

organischen Säuren oder Basen.

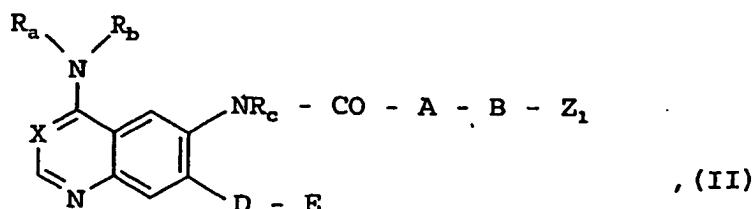
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10 8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der An-
sprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur
Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung
und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge; zur
Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Trak-
tes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und der Haut
geeignet ist.

15 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch
7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine
Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen
oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel
20 eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

25 a) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



30

in der

R_a bis R_c , A, B, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

- 46 -

Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

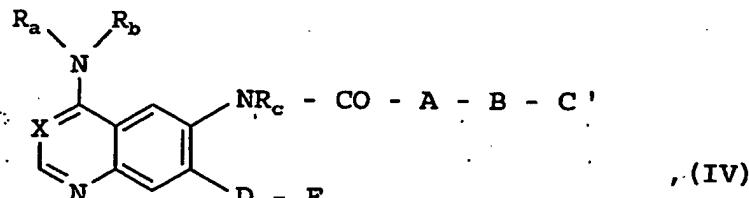
H - C , (III)

in der

C wie eingangs in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder

10

b) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der

R_a bis R_c, A, B, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

C' eine durch Cyclisierung in eine Gruppe C überführbare, entsprechend substituierte N-(Carboxymethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-

20 amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-aminogruppe bedeutet, cyclisiert wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwandelter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

25

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

30 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D413/12 C07D498/04 A61K31/5375 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>WO 00 51991 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)); 8 September 2000 (2000-09-08) page 67 -page 71 examples 10,104-107,118-120</p> <hr/> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 December 2001	20/12/2001
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09536

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>TSOU H-R ET AL: "6-SUBSTITUTED-4-(3-BROMOPHENYLAMINO)QUINAZOLINES AS PUTATIVE IRREVERSIBLE INHIBITORS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) AND HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (HER-2) TYROSINE KINASES WITH ENHANCED ANTITUMOR ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 44, no. 17, 2001, pages 2719-2734, XP001026039 ISSN: 0022-2623 table 2</p> <hr/>	1-10
A	<p>WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25 February 1999 (1999-02-25) page 36 -page 44; claim 2</p> <hr/>	1-10
A	<p>US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 16 -column 40; claim 3</p> <hr/>	1-10
A	<p>WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23 October 1997 (1997-10-23) page 137 -page 151; claim 1</p> <hr/>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09536

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0051991	A 08-09-2000		DE 19908567 A1 DE 19911366 A1 DE 19928306 A1 DE 19954816 A1 AU 3281600 A WO 0051991 A1 EP 1157011 A1 NO 20014114 A		31-08-2000 21-09-2000 28-12-2000 17-05-2001 21-09-2000 08-09-2000 28-11-2001 15-10-2001
WO 9909016	A 25-02-1999		AU 8602398 A BR 9811805 A CN 1271349 T EP 1000039 A1 HU 0002893 A2 JP 2001515071 T NO 20000487 A TW 436485 B WO 9909016 A1		08-03-1999 15-08-2000 25-10-2000 17-05-2000 28-05-2001 18-09-2001 31-03-2000 28-05-2001 25-02-1999
US 6002008	A 14-12-1999		NONE		
WO 9738983	A 23-10-1997		AU 725533 B2 AU 2446397 A BG 63160 B1 BG 102811 A BR 9708640 A CA 2249446 A1 CN 1218456 A CZ 9803244 A3 EE 9800328 A EP 0892789 A1 HU 9901207 A2 JP 2000508657 T NO 984718 A PL 329391 A1 SK 141798 A3 WO 9738983 A1		12-10-2000 07-11-1997 31-05-2001 30-11-1999 03-08-1999 23-10-1997 02-06-1999 15-09-1999 15-04-1999 27-01-1999 28-07-1999 11-07-2000 09-12-1998 29-03-1999 16-05-2000 23-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09536

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D413/12 C07D498/04 A61K31/5375 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 00 51991 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 8. September 2000 (2000-09-08) Seite 67 ~Seite 71 Beispiele 10,104-107,118-120 -/-	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonderer bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
12. Dezember 2001	20/12/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09536

C.(Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	TSOU H-R ET AL: "6-SUBSTITUTED-4-(3-BROMOPHENYLAMINO)QUINA ZOLINES AS PUTATIVE IRREVERSIBLE INHIBITORS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) AND HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (HER-2) TYROSINE KINASES WITH ENHANCED ANTITUMOR ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, Bd. 44, Nr. 17, 2001, Seiten 2719-2734, XPO01026039 ISSN: 0022-2623 Tabelle 2	1-10
A	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25. Februar 1999 (1999-02-25) Seite 36 -Seite 44; Anspruch 2	1-10
A	US 6 002 008 A (JOHNSON BERNARD D ET AL) 14. Dezember 1999 (1999-12-14) Spalte 16 -Spalte 40; Anspruch 3	1-10
A	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Seite 137 -Seite 151; Anspruch 1	1-10

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0051991	A	08-09-2000	DE	19908567 A1		31-08-2000
			DE	19911366 A1		21-09-2000
			DE	19928306 A1		28-12-2000
			DE	19954816 A1		17-05-2001
			AU	3281600 A		21-09-2000
			WO	0051991 A1		08-09-2000
			EP	1157011 A1		28-11-2001
			NO	20014114 A		15-10-2001
WO 9909016	A	25-02-1999	AU	8602398 A		08-03-1999
			BR	9811805 A		15-08-2000
			CN	1271349 T		25-10-2000
			EP	1000039 A1		17-05-2000
			HU	0002893 A2		28-05-2001
			JP	2001515071 T		18-09-2001
			NO	20000487 A		31-03-2000
			TW	436485 B		28-05-2001
			WO	9909016 A1		25-02-1999
US 6002008	A	14-12-1999	KEINE			
WO 9738983	A	23-10-1997	AU	725533 B2		12-10-2000
			AU	2446397 A		07-11-1997
			BG	63160 B1		31-05-2001
			BG	102811 A		30-11-1999
			BR	9708640 A		03-08-1999
			CA	2249446 A1		23-10-1997
			CN	1218456 A		02-06-1999
			CZ	9803244 A3		15-09-1999
			EE	9800328 A		15-04-1999
			EP	0892789 A1		27-01-1999
			HU	9901207 A2		28-07-1999
			JP	2000508657 T		11-07-2000
			NO	984718 A		09-12-1998
			PL	329391 A1		29-03-1999
			SK	141798 A3		16-05-2000
			WO	9738983 A1		23-10-1997